Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Stuttgart-Cannstatt
(Vorstand: Prof. Dr. Schmidtmann)

Anatomische Untersuchungen zur Frage der Vigantolbeeinflußbarkeit der Tuberkulose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen
vorgelegt

von

Käthe Jägermann

aus Berlin

1931.

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

Dekan: Prof. Dr. Haffner
Berichterstatter: Prof. Dr. Dietrich

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550003_0037

Die glänzenden Erfolge bei der Vigantolbehandlung der Rachitis lassen sich trennen in eine örtliche und eine Allgemeinwirkung. Jene besteht in einer ungewöhnlich raschen klinischen Heilung der rachitischen Knochenveränderungen, die Allgemeinwirkung äußert sich in einer Gewichtszunahme bei steigender Eßlust.

Es lag nahe, zu versuchen, ob auch bei anderen Erkrankungen, bei welchen eine örtliche Verkalkung, sowie eine Hebung des Allgemeinzustandes für die Gesamtheilung erstrebenswert ist, eine Vigantolbehandlung dieses Ziel rascher herbeiführt als die bisher angewandten Heilmittel.

Für eine derartige Behandlung kommt natürlich in allererster Linie die Tuberkulose in Frage. In den letzten Jahren ist daher auch in der menschlichen Therapie das Vigantol sehr häufig Tuberkulösen verabfolgt worden. Die Berichte über hierbei erzielte Erfolge, bzw. Mißerfolge sind recht widersprechend: Die einen berichten über bemerkenswerte Erfolge bei der Lungentuberkulose *(Menschel* und *Becker)*, doch muß hervorgehoben werden, daß in diesen Arbeiten sich keine Gegenüberstellung von vigantolbehandelten und nicht vigantolbehandelten Fällen findet, so daß ein eigentlicher Maßstab, ob die Besserung dem Vigantol oder der übrigen Heilstättenbehandlung zuzuschreiben ist, fehlt. Demgegenüber berichten *Scheurlen* und *Orlowitsch-Wolk* auf Grund von sehr sorgfältigen und kritischen Untersuchungen von 52 Kranken, daß sie im Vergleich zu der Heilstättentherapie ohne Vigantolzugabe keine besseren Erfolge bei den Vigantolbehandelten feststellen konnten, daß sie auch bei diesen Kranken in einigen Fällen eine wesentliche Verschlechterung des Lungenleidens während der Vigantoltherapie auftreten sahen.

Schließlich haben *Bamberger* und *Spranger* bei vigantolbehandelten tuberkulösen Kindern Nierenreizungen festgestellt, was wohl auf die anfänglich verabfolgten hohen Vigantolgaben zurückzuführen ist.

Wie sind diese widersprechenden Resultate zu erklären? Es wird natürlich immer schwierig sein, nach einer relativ kurzen Behandlungszeit mit noch kleinem Material sichere Angaben über die Heilwirkungen eines neuen Heilmittels zu machen. Wissen wir doch, daß die Tuberkulose auch ohne diese neuartige Behandlung im Einzelfall oft überraschende Wendungen nehmen kann, und es dann außerordentlich schwierig ist, zu sagen, ob es sich um eine von selbst erfolgte oder eine auf die Behandlung zurückzuführende Veränderung handelt. Es ist daher selbstverständlich, daß der Tierversuch uns zunächst noch weiteren Aufschluß geben muß.

Dabei wäre zunächst zu prüfen, ob es Bedingungen gibt, unter welchen das Vigantol

1. zu einer Verkalkung,

2. zu einer Vermehrung der reaktiven Bindegewebswucherung an einem beliebigen Ort führt?

Bereits die ersten Vigantoltierversuche haben gezeigt, daß beim ausgewachsenen Versuchstier unter Umständen schon sehr kleine Gaben ausgedehnte Kalkablagerung und Wucherungsvorgänge zur Folge haben können, allerdings nicht an beliebiger Stelle, sondern an typischen Lokalisationsorten. Es finden sich nämlich die Veränderungen im Schlagadersystem, im Herzmuskel, in der Lunge und den Nieren, also an Stellen, wo sie sicher nicht erwünscht und vielleicht auch nicht bedeutungslos sind.

An sich gibt es viele Heilmittel, die überdosiert zu Schädigungen führen, in kleinen Mengen aber den gewünschten Erfolg erzielen. So ist es auch für das Vigantol durchaus zu erörtern, ob sich eine Art der Verabfolgung finden läßt, bei der es wohl zu einer für die Heilung günstigen Verkalkung und Bindegewebswucherung kommt, Verkalkungen des Gefäßsystems aber vermieden werden.

Diese Frage wurde von *Schmidtmann* 1928 aufgeworfen und mit Tierversuchen darüber begonnen.

Zunächst mußte man sich darüber klar werden, auf welchem Wege es zur Kalkablagerung bei der Vigantolverabreichung kommt. Wie von verschiedenen Forschern *(Moll, Schmidtmann, Buschmann, Beumer* und *Falkenheim, Wiskott, Lasch, Holtz, Hottinger, György* u. a.*)* nachgewiesen wurde, kommt es sowohl beim Menschen, wie beim Versuchstier kurze Zeit nach der Vigantolgabe zu einer Kalkausscheidung durch die Nieren und zu einer Erhöhung des Blutkalkgehalts. Die Erhöhung ist beim ausgewachsenen Tier größer als beim jungen.

Diese Serumkalkbestimmungen sind in gute Übereinstimmung mit den oben beschriebenen anatomischen Befunden zu bringen: Wie beschrieben,

erfolgt die Kalkablagerung bei Vigantolüberdosierung beim Versuchstier in der Form, wie es von *Virchow* als Kalkmetastase beschrieben worden ist. Die Erfahrung lehrt, daß derartige Kalkmetastasen bei den verschiedensten Erkrankungen auftreten, mit denen eine Erhöhung des Blutkalkspiegels verknüpft ist. Man wird daher die beschriebene Blutkalkerhöhung bei Vigantolgaben als Ursache für die Kalkablagerungen ansehen müssen. Erblickt man aber in der Erhöhung des Blutkalkspiegels das Erste für die Verkalkungsvorgänge durch Vigantol, so wäre darnach unsere Frage nach der Verwendbarkeit des Vigantols zur Erzeugung örtlicher Verkalkungen so zu fassen: Kann bei einer Erhöhung des Blutkalkspiegels durch besondere Kalkaffinität eines Gewebes eine örtliche Verkalkung zustande kommen unter Vermeidung sonstiger Verkalkungen?

Für die besondere Fragestellung nach der Heilwirkung des Vigantols bei der Tuberkulose wäre zu untersuchen, ob bei dieser Erkrankung derartige Bedingungen gegeben sind.

Bei der Tuberkulose handelt es sich um einen Entzündungsvorgang, in dessen Verlauf es zur Ausbildung eigenartiger Nekrosen, nämlich den Verkäsungen, kommt. Bei der Heilung der Tuberkulose auch ohne Vigantol spielt die Verkalkung und bindegewebige Organisation derartiger abgestorbener Bezirke eine besondere Rolle.

Es ist ja bekannt, daß auch sonst Nekrosen besonders gern verkalken, und so erschien es zweckmäßig, zunächst zu prüfen, wie die Vigantolwirkung durch das Vorhandensein örtlicher Nekrosen beeinflußt wird. Zu den ersten Versuchen wurden 6 Katzen benutzt, denen unspezifische Nekrosen der Muskulatur beigebracht wurden.

Es wurden bei 3 Katzen (Katze 45, 46, 48) die Nekrosen durch Unterbinden der ernährenden Gefäße einer Muskelpartie am Rücken hervorgerufen, bei weiteren 3 Katzen (Katze 37, 38, 39) wurden größere Brandnekrosen der Rückenmuskulatur gesetzt.

Versuchsbeginn 10. 5. 28. Hervorbringung der Nekrosen und gleichzeitig Beginn der Vigantolgaben. Bis zum 25. 5. täglich 2 Tropfen Vigantol (1%ige Lösung), vom 25. 5.—10. 6. bei weiteren Vigantolgaben noch eine Kalkzulage. Vom 2. 6. an deutliche Abnahme der Freßlust und starke Abmagerung. Tod der 1. Katze am 10. 6., der 2. am 15. 6., der 3. am 19. 6., der 4. am 22. 6., der 5. am 28. 6. und der 6. am 5. 7. unter den typischen Erscheinungen der Vigantolkrankheit. Sektionsbefund der übliche: Schwerste Verkalkungen der Aorta, der Herzmuskelfasern, der elastischen Fasern der Lunge, sowie der Bronchialknorpel, Verkalkung der Harnkanälchenepithelien, Kalkausscheidung durch die Nieren.

Die Untersuchung der Muskelnekrosen ergibt folgendes:

Katze 45 † 10. 6. Anämische Muskelnekrose: Von der Muskulatur nur noch die äußeren Umrisse erkennbar. Kerne schlecht oder gar nicht mehr färbbar. Am Rand der Nekrose blutüberfüllte Zone und geringe Leukocytenansammlung. Keinerlei Kalkablagerung.

Katze 48 † 19. 6. anämische Muskelnekrose: Muskulatur völlig strukturlos, am Rand starke Leukocyteneinlagerungen, geringe bindegewebige Organisation.

Katze 46 † 5. 7. anämische Muskelnekrose: Nekrotische Muskulatur völlig überdeckt durch starke Leukocyteneinlagerung, am Rand starke bindegewebige Organisation, stellenweise Riesenzellen.

Katze 37, 38, 39. Brandnekrosen: Die Leukocytendurchsetzung und reaktive Wucherung des Bindegewebes vom Rand der Nekrose viel stärker als bei den vorhergehenden Tieren. Auftreten von zahlreichen Riesenzellen. Bildung eines gefäßreichen Granulationsgewebes. Keine Kalkablagerung.

Es hatte also bei keiner der Katzen eine örtliche Kalkablagerung im nekrotischen Gewebe stattgefunden. Der Verlauf der allgemeinen Vigantolschädigung ist der gleiche wie bei Versuchstieren ohne örtliche Nekrose.

Man kann bei diesen ersten Versuchen selbstverständlich den Vorwurf erheben, daß es sich hier um giftige und nicht um heilende Vigantolgaben gehandelt hat. Es wurden daher an Ratten und Meerschweinchen weitere Versuche mit kleineren Gaben vorgenommen, und zwar wurde mit der Menge soweit heruntergegangen, daß bis zum völligen Vernarben bzw. Ausstoßen der subcutanen Nekrosen eine Gefäßverkalkung noch nicht zu sehen war. Auch in diesen Fällen zeigte die ausgeschnittene Narbe keinerlei Kalkablagerung, ebensowenig war Kalk in den früheren Stadien der Heilung in der Nekrose oder ihrer Umgebung nachweisbar.

Im ganzen wurden zu dem Versuch 10 Meerschweinchen und 10 Ratten benutzt.

Die Meerschweinchen erhielten Tagesmengen von Vigantol, die zwischen 0,2 bis 3,2 mg bestrahlten Ergosterins enthielten. Die Ratten erhielten Vigantolgaben von 0,4—3,2 mg bestrahlten Ergosterins. Es wurde in Vorversuchen festgestellt, daß etwa linsengroße Brandnekrosen des Unterhautfettgewebes innerhalb 3 Wochen beim nicht vigantolbehandelten Versuchstier zur Ausheilung kommen.

Bei den Versuchstieren wurden an 5 verschiedenen Stellen des Unterhautgewebes am Rücken derartige Brandnekrosen gesetzt und am 2., 6. und 14. Tag je eine derartige Operationsstelle mit Umgebung zur histologischen Untersuchung entfernt. Nach 3 Wochen Tötung der Tiere. Bei keinem der Meerschweinchen eine Verkalkung der Gefäße feststellbar, wohl aber zeigten die Tiere mit Vigantolgaben über 1,6 mg deutliche Kalkausscheidung durch die Nieren. Bei den Ratten kam es bei täglichen Gaben über 2 mg bestrahlten Ergosterins außer zur Kalkausscheidung durch die Nieren auch zur beginnenden Kalkablagerung in der Aortenmedia.

Der histologische Befund an der Operationsstelle bei allen Tieren der gleiche: Zuerst in der Umgebung der gesetzten Nekrose Ödem und Blutüberfüllung, darauf starke Leukocytenwallbildung, darnach Vordringen der Leukocyten in die Nekrose gleichzeitig mit Einwachsen von Capillaren und Fibroblasten. Je nach Überwiegen der leukocytären Durchsetzung oder der Granulationsgewebsbildung tritt Ausstoßen oder völlige Resorption der Nekrose ein. Ein gesetzmäßiges Verhalten zeigen die Vigantoltiere hierbei ebensowenig wie die nicht vigantolbehandelten. Verkalkung, wie schon hervorgehoben, bei keinem der Versuchstiere erzeugbar.

Die ersten Versuchsreihen führten also zu dem Ergebnis, daß eine unspezifische Nekrose durch Vigantolgaben nicht zur Verkalkung gebracht wird, selbst dann nicht, wenn schon ausgedehnte Gefäßverkalkungen entstehen, und ebensowenig wird die Wucherung der Umgebung der Nekrosen irgendwie durch das Vigantol beeinflußt.

Verhält sich die spezifisch tuberkulöse Nekrose anders?

Eine Reihe von 5 Meerschweinchen wurde in die Luftröhre mit einer Öse tuberkulösen Auswurfs geimpft. Entwicklung einer rasch zum Tode führenden käsigen Lungentuberkulose, die jede Neigung zur Verkalkung oder Gewebswucherung bei allen, trotz täglicher Gaben von 4 Tropfen 1%iger Vigantollösung, vermissen ließ.

Hatten diese Versuche ergeben, daß auch bei der tuberkulösen Nekrose die Vigantolbehandlung eine Verkalkung nicht hervorruft, so war doch noch zu untersuchen, ob die Vigantoltherapie, wenn auch nicht die Kalkablagerung, doch vielleicht in irgendeiner Weise den Ablauf der tuberkulösen Erkrankung beeinflußt, d. h. es waren vergleichende Versuche anzustellen über Tuberkuloseerkrankungen mit und ohne Vigantolbehandlung.

Die ersten derartigen Versuche wurden an dem laufenden diagnostischen Material vorgenommen: Das auf Tuberkulose verdächtige Material wurde 2 Mereschweinchen in die Bauchhöhle gespritzt, von diesen Meerschweinchen erhielt das eine eine tägliche Zulage von 2 Tropfen standardisiertem Vigantol. In dieser Weise wurden 23 Untersuchungen vorgenommen. Ein Unterschied in der Ausbreitungsart und im Verlauf der Infektion konnte in keinem der Fälle nachgewiesen werden. Das einzig Auffällige bei dieser Versuchsreihe war, daß beim positiven Versuch meist das Vigantoltier 1—3 Tage früher starb als das Tier ohne Vigantol, bzw. das Vigantoltier starb, das andere wurde getötet.

Um bei einer größeren Versuchsreihe gleiche Bedingungen zu schaffen, wurde außerdem folgende Versuchsanordnung getroffen:

Es wurden 3 Ösen eines mit Antiformin vorbehandelten tuberkulösen Sputums in 25 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt und durch längeres Schütteln in eine gleichmäßige Emulsion überführt. Von dieser Emulsion erhielten 20 Meerschweinchen je 1 ccm in die Bauchhöhle gespritzt. 10 Tiere davon erhielten eine Vigantolzugabe zu ihrem Futter, die 10 anderen Tiere dienten zum Vergleich. Die Einspritzung wurde bei 10 Tieren am 6. 3. 31, bei den übrigen Tieren am 7. 3. 31 vorgenommen. Das erste Versuchstier starb am 28. 3. 31. Es handelt sich hier um ein Tier, das eine Vigantolzugabe erhalten hatte. In der Nacht vom 30./31. 3. starben sowohl ein vigantolbehandeltes wie ein nicht vigantolbehandeltes Versuchstier. Es wurden nun 4 weitere Vigantoltiere und 5 nicht behandelte Tiere getötet, um festzustellen, wie weit die Tuberkulose beim behandelten und nicht behandelten Tier schon fortgeschritten war.

Die Befunde bei den behandelten und nicht behandelten Tieren stimmen völlig miteinander überein: in Leber und Milz frische kleine tuberkulöse Herde, zum Teil mit beginnender Verkäsung. Die Lungen durchsetzt von kleinen Desquamativpneumonien, in der Mitte ebenfalls mit beginnender Verkäsung. Das einzig Bemerkenswerte ist, daß die vigantolbehandelten Meerschweinchen bereits einen geringen Gewichtsverlust aufweisen, während das Gewicht der vigantolfreien Meerschweinchen noch ansteigt.

Die übrigen Tiere wurden sich selbst überlassen um festzustellen, wie der spontane Ablauf der Infektion sich gestalten würde.

Tabelle 1. *Vigantolbehandelte Meerschweinchen.*

Nr.	Tag der Infektion	Todestag	Lungen			Leber		
			E[1]	P[2]	K[3]	E	P	K
1016	6. 3. 31	28. 4. 31	++	+	—	+	—	—
1017	6. 3. 31	20. 4. 31	+	+	—	++	—	—
1018	6. 3. 31	11. 5. 31	+	+	—	++	+	—
1024	7. 3. 31	28. 3. 31	+	—	—	+	—	—
1025	7. 3. 31	12. 5. 31	++	(+)	—	+	++	—
1026	7. 3. 31	30./31. 3. 31	+	—	—	+	—	—
		Nicht behandelte Meerschweinchen.						
1012	6. 3. 31	5. 4. 31	++	++	—	(+)	++	—
1013	6. 3. 31	1. 6. 31	+	+	+	—	++	—
1015	6. 3. 31	22. 6. 31	+	++	—	+	(+)	—
1028	7. 3. 31	30. 4. 31	+	—	—	+	++	—
1030	7. 3. 31	22. 4. 31	+	(+)	—	++	+	—
1031	7. 3. 31	30./31. 3. 31	++	+	—	+	++	—

[1] E Exsudation, [2] P Proliferation, [3] K Kalkablagerung.

Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, sind sämtliche Tiere nach verschieden langer Zeit von selbst gestorben. Dabei ist festzustellen, daß die vigantolbehandelten Meerschweinchen früher der Infektion erlagen, als die unbehandelten. Das letzte der Vigantoltiere starb bereits am 12. 5. 31, während von den nicht behandelten Tieren das letzte am 22. 6. 31 verendete.

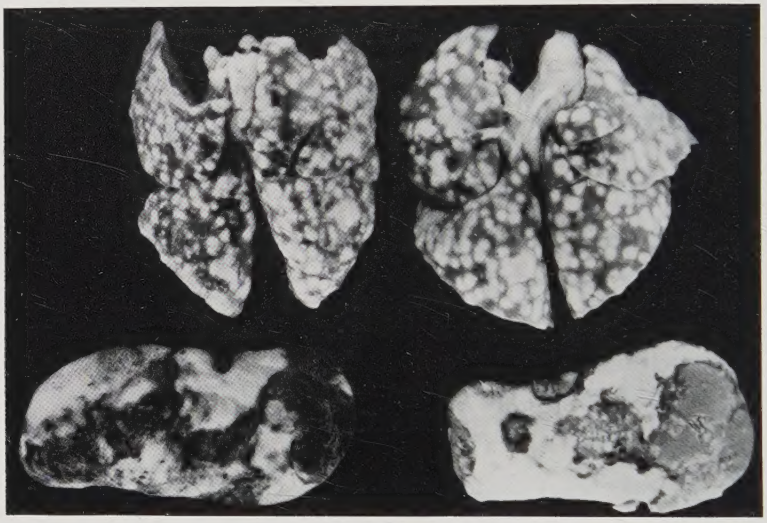
Die tuberkulösen Veränderungen der Tiere dieser Versuchsreihe sind makroskopisch nahezu gleich: stets schwere käsige Tuberkulose der Milz und Leber, hämatogene Tuberkulose der Lungen und in verschiedenem Ausmaße eine Tuberkulose der Nieren. Die Milzen sind im allgemeinen stark vergrößert, erreichen Größen von 8,7 : 3,4 : 0,7 cm. Auch die Lebern nehmen durch die tuberkulösen Einlagerungen zum Teil an Größe beträchtlich zu. In den Lungen meist etwa pfefferkorngroße, über die Substanz gleichmäßig verteilte Käseherde, wie es aus der Abbildung gut ersichtlich ist (Abb. 1).

Bei der histologischen Untersuchung wurde besonders darauf geachtet, inwieweit eine Neigung zur Bindegewebsvermehrung und zu Verkalkung bei den einzelnen Tieren bestand. In der beifolgenden Übersichtstabelle sind daher die Lungen und Leberveränderungen eingeteilt nach Exsudation, Wucherung und Kalkablagerung.

Wie aus dem Vergleich der vigantolbehandelten und nicht behandelten Meerschweinchen hervorgeht, sind die Wucherungsvorgänge sogar bei den nicht behandelten stärker ausgesprochen als bei den behandelten. Zu einer Verkalkung ist es nur in einem einzigen Falle gekommen, und zwar bei einem nicht behandelten Meerschweinchen, welches besonders lang am Leben geblieben ist. Dieses Versuchstier nimmt insofern noch

eine besondere Stellung ein, als bei ihm die Entwicklung der tuberkulösen Veränderungen am geringgradigsten und die Heilungsneigung besonders ausgesprochen war.

Im allgemeinen sehen wir bei dieser Reihe, daß die Gewebswucherungen bei *den* Tieren am ausegsprochensten sind, die am längsten am Leben blieben. Darauf möchte ich auch zurückführen, daß bei den frühzeitiger verstorbenen vigantolbehandelten Meerschweinchen die Wucherungsvorgänge geringfügiger sind, als bei den nicht vigantolbehandelten



a b

Abb. 1. Lunge und Milz von a) vigantolbehandeltem, b) nicht vigantolbehandeltem Meerschweinchen bei gleichlanger Versuchszeit.

Tieren. Es entspricht dieser Auffassung, daß bei der zu gleicher Zeit getöteten ersten Reihe von Meerschweinchen eine völlige Übereinstimmung bestand in den Befunden der vigantolbehandelten und nicht vigantolbehandelten Tiere, nämlich eine schwere exsudative Tuberkulose von Leber, Milz und Lungen ohne jede Neigung zur Gewebsneubildung oder Verkalkung.

Ich komme also auf Grund auch dieser Meerschweinchenreihe zu dem Ergebnis, daß die Vigantolbehandlung auf die Ausbreitung und den Organbefund bei der Tuberkulose keinerlei Einfluß ausübt. Das einzig bemerkenswerte ist die auffällige Tatsache, daß die vigantolbehandelten Tiere häufig etwas rascher zugrunde gehen, als die nicht behandelten.

Dieses Versuchsergebnis stimmt überein mit den Ergebnissen von *Walker* und *Spies*. Auch sie finden, daß die mit bestrahltem Ergosterin behandelten tuberkulösen Tiere frühzeitiger sterben, im übrigen aber die Behandlung mit bestrahltem Ergosterin ohne jeden Einfluß auf die

tuberkulösen Veränderungen ist. Die bei hohen Gaben von bestrahltem Ergosterin beobachtete Verkalkung des Lungengewebes hat mit der Heilung der tuberkulösen Veränderungen nichts zu tun.

Auch *Simmonet* und *Tanret* stellen fest, daß beim tuberkulös infizierten Kaninchen bei Behandlung mit bestrahltem Ergosterin der Kalkspiegel in der gleichen Weise ansteigt und es auch zu Verkalkungen im Gewebe kommt wie beim nicht tuberkulösen Tier. Einen heilenden Einfluß des bestrahlten Ergosterins auf die Tuberkulose konnten auch sie im Versuch nicht finden: die behandelten Tiere sterben ebenso rasch an der Tuberkulose wie die nicht behandelten.

Büchner, der über begonnene Tuberkuloseversuche auf der Pathologentagung 1931 berichtet, ist sich über die Beurteilung der Vigantolwirkung noch nicht schlüssig.

Die von den Amerikanern und uns beobachtete auffallende Sterblichkeit der vigantolbehandelten tuberkulösen Tiere findet in dem anatomischen Befund keine hinreichende Erklärung, denn die tuberkulösen Veränderungen beim vigantolbehandelten Tier entsprechen vollkommen denen beim gleichzeitig getöteten Vergleichstier. Handelt es sich hier wirklich um einen Tod an Tuberkulose, oder kann nicht vielleicht umgekehrt die Tuberkuloseinfektion zu einer erhöhten Vigantolempfindlichkeit der Versuchstiere führen?

Wie *Schmidtmann* in einem Vortrag in Göttingen zeigte, führt jede Art von Infektion beim Versuchstier zu einer Erhöhung der Vigantolempfindlichkeit. Es kommt dabei nicht nur zu einer rascheren Verkalkung, sondern auch häufiger und früher zum toxischen Vigantoltod. Nach den damaligen Versuchsergebnissen ist es durchaus denkbar, daß der frühzeitige Tod der Vigantoltiere nicht als alleinige Folge der tuberkulösen Erkrankung anzusehen ist, sondern z. T. als Vigantol Giftwirkung.

Außer den erkrankten Organen wurde histologisch das Gefäßsystem der Versuchstiere genauestens untersucht, um festzustellen, ob sich Veränderungen bei dieser sehr vorsichtigen Vigantoldosierung bereits nachweisen lassen. Man kann naturgemäß bei diesen nur kurz im Versuch gewesenen Tieren keine schwerere, schon makroskopisch nachweisbare Schädigung erwarten, immerhin finden sich in der Aorta in einzelnen Fällen die typischen Vigantolfrühveränderungen in der Media In einem Fall, nämlich Meerschweinchen 1017 ist es sogar zu einer staubförmigen Kalkablagerung in der Aorta entlang den elastischen Fasern gekommen. Auch Kalkausscheidung durch die Niere wurde vereinzelt beobachtet. Es läßt sich also im Tierversuch, selbst bei vorsichtiger Gabenbemessung, bevor irgendein Heilerfolg eintritt, die allgemeine Gefäßschädigung des Vigantols nicht hintanhalten.

Man kommt daher bei den beschriebenen Tierversuchen zu dem Ergebnis, daß durch perorale Vigantolgaben 1. eine Heilwirkung bei der Tuberkulose sich nicht mit Sicherheit erzielen läßt, 2. die Schädigungen auch bei vorsichtigster Bemessung nicht vermieden werden können.

Es wurde daher der Versuch gemacht, auf andere Weise die Vigantolwirkung noch für die Tuberkuloseheilung nutzbar zu machen. Wie

Schmidtmann 1928 fand, kann man hohe Mengen von Vigantol parenteral durch Einspritzung verabfolgen, ohne daß sich je das Bild der Vigantolkrankheit entwickelt. Dabei kommt es in der Umgebung des Vigantollagers zu einer starken Kalkablagerung und Bindegewebswucherung. Der Gedanke lag außerordentlich nahe zu versuchen, durch Vigantoleinspritzungen an den Ort, wo es zu Verkalkung kommen soll, eine solche Verkalkung zu erzeugen. Es wurde daher Kaninchen Vigantol an verschiedenen Stellen des Körpers eingespritzt.

1. Versuchsreihe: 18 Tiere erhalten unter die Haut verschiedene Mengen teils in Öl gelösten, teils in Alkohol gelösten, bestrahlten Ergosterins. Die eingespritzte Menge schwankt zwischen $^1/_2$ und 2 ccm.

2. Versuchsreihe: 4 Tiere erhalten in die Brusthöhle in Abständen von 7 Tagen je 2 ccm einer 1%igen öligen Vigantollösung, im ganzen je 3 Einspritzungen.

3. Versuchsreihe: 3 Tiere erhalten unter die Knochenhaut am Oberschenkel je 1 ccm 1%iger alkoholischer Vigantollösung.

4. Versuchsreihe: 2 Tiere erhalten in das linke Kniegelenk je 2 ccm 2%iger alkoholischer Vigantollösung.

Übereinstimmend fand sich bei allen 4 Versuchsreihen, daß trotz der verhältnismäßig hohen Vigantolgaben die Tiere in den ersten 3 Wochen nach der Einspritzung keinerlei klinische Veränderungen zeigten, sondern an Gewicht zunahmen.

Die ersten Krankheitserscheinungen treten bei den unter die Haut gespritzten Tieren nach 3 Wochen auf, und zwar zeigten Kaninchen Nr. 628 und Nr. 631 zunächst eine gewisse Freßunlust und eine ausgesprochene Trägheit der Bewegungen. Dazu kommt ein dauernd zunehmender Gewichtsverlust. Tod des ersten Versuchstieres nach 53 Tagen.

Sektion: Schwerste Kalkarmut der Knochen mit Spontanbrüchen aller 4 Oberschenkel. Schädeldach papierdünn und mit der Schere schneidbar. Aorta umgewandelt in ein starres Kalkrohr; in den übrigen Organen die üblichen Vigantolveränderungen. An der Einspritzungsstelle eine von Kalk umschlossene Höhle, in deren Mitte noch Reste von der Öllösung nachweisbar sind.

Bei den übrigen Tieren entwickelt sich langsam dasselbe Krankheitsbild. Es starben die unter die Haut geimpften Tiere im Verlauf von 13 Monaten sämtlich, die in die Brusthöhle geimpften Tiere starben zwischen dem 13. und 16. Monat, die unter die Knochenhaut geimpften nach 16 und 18 Monaten, die in das Kniegelenk nach 17 und 23 Monaten. Immer fanden sich bei den Tieren die schweren, in das Gebiet der Ostitis fibrosa hineingehörigen Knochenveränderungen, die Verkalkung der Aorta und die typische Kalkablagerung an der Einspritzungsstelle.

Dieser eigenartige Krankheitsverlauf ist wohl folgendermaßen zu erklären: Das Vigantol wird nur langsam aufgesaugt, infolgedessen kommt es nicht zu der akuten Schädigung, die der Menge des eingespritzten Vigantols entsprechen würde, sondern es entwickeln sich langsam die Schäden, wie sie nach kleinen Vigantolgaben als Spätschäden entstehen. Unentschieden ist dabei, ob das Vigantollager

monatelang seine Wirksamkeit behält, oder ob die schwere Erkrankung als Folge der in der ersten Zeit aufgesaugten geringen Vigantolmengen anzusehen ist.

Es geht aus diesen Versuchen also hervor, daß eine örtliche Verkalkung durch Einspritzung an die gewünschte Stelle wohl zu erzeugen, aber auch dabei nicht der Vigantolschaden zu vermeiden ist, vielmehr sind die nach der Einspritzung auftretenden Spätschäden besonders schwere.

Daher erscheint die Einspritzung, wie sie auch von *Holtz* und *Brandt* empfohlen wurde, nicht nur bei Tuberkulose, sondern auch bei jeder anderen Anwendung des Vigantols zu Heilzwecken besonders gefährlich.

Die Ergebnisse der hier beschriebenen Versuchsreihen lassen sich dahin zusammenfassen, daß die experimentelle Tuberkulose durch Vigantol nicht in dem erhofften Sinne zu beeinflussen ist, und daß bei jeder Versuchsanordnung Vigantolschäden auftreten können.

Es lassen sich Tierversuche natürlich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen, bei welchem die Art der Infektion, wie auch der Ablauf der Erkrankung doch ein grundverschiedener gegenüber der im Versuch hervorgerufenen Tuberkulose ist. Wie aus dem oben angeführten Schrifttum aber hervorgeht, lassen die klinischen Erfahrungen bisher auch beim Menschen noch keine sehr überzeugenden Behandlungserfolge erkennen. Es fehlen vor allem noch vergleichende anatomische Untersuchungen von behandelten und nicht behandelten Tuberkulosefällen. Ein derartiges Material ist nach der verhältnismäßig kurzen Anwendung des Vigantols noch schwer erhältlich, gerade deshalb erscheint aber die Untersuchung jedes einzelnen derartigen Falles besonders wichtig.

Ich möchte daher über die, wenn auch nicht sehr zahlreichen derartigen Fälle berichten, die im Laufe des letzten Jahres im Städtischen Krankenhaus Stuttgart-Cannstatt zur Sektion kamen. Es wurde bei sämtlichen Tuberkulosen eine genaue histologische Untersuchung der Lungen vorgenommen, außerdem wurde neben der Untersuchung der üblichen Organe der aufsteigende Teil der Aorta genau mikroskopiert.

Wie bei den beschriebenen Tierversuchen ist auch bei der histologischen Lungenuntersuchung des menschlichen Materials auf das Verhältnis der exsudativen, proliferativen und Verkalkungsvorgänge zueinander besonders geachtet worden und in der beifolgenden Tabelle die Befunde wieder entsprechend bezeichnet (Tabelle 2).

Im ganzen erstreckt sich mein Material auf 23 Fälle ohne Vigantolbehandlung und 10 Fälle, bei welchen Vigantol vor kürzerer oder längerer Zeit gegeben wurde.

Vergleicht man die Lungenbefunde miteinander, so läßt sich ein häufigeres Auftreten von Wucherungsvorgängen und Kalkablagerungen bei den Vigantolfällen sicher nicht feststellen. Die ausgesprochenste Kalkbildung findet sich bei meinem Material sogar in mehreren Fällen ohne

Vigantolbehandlung, die Neigung zu Gewebswucherungen ist etwa gleich häufig bei vigantolbehandelten und unbehandelten Fällen.

Tabelle 2. *Mit Vigantol behandelte Menschen.*

Sekt.-Nr.	Geschlecht	Alter Jahre	Vigantolbehandlung	Todestag	Lungen E	Lungen P	Lungen K
12/31	♀	34	März bis Juni 1930	19. 1. 31	++	+	—
19/31	♂	47	April 1930	25. 1. 31	+	+	—
37/31	♂	51	Dezember 1930 bis Januar 1931	13. 2. 31	+	+	+
49/31	♀	33	Ende 1929 bis Anfang 1930	25. 2. 31	++	(+)	—
91/31	♂	62	Juli bis Dezember 1930	5. 5. 31	+	++	—
113/31	♀	30	Oktober bis November 1930	28. 5. 31	++	—	—
169/31	♀	26	Ende 1929 bis Anfang 1930	3. 8. 31	+	++	—
203/31	♀	22	Anfang 1931 (wenig)	13. 9. 31	+	+	—
237/31	♂	30	Anfang 1931 (wenig)	5. 11. 31	++	—	—
2/32	♀	25	August 1930 bis März 1931	2. 1. 32	+	+	—

Nicht mit Vigantol behandelte Menschen.

Sekt.-Nr.	Geschlecht	Alter Jahre	Lungen E	Lungen P	Lungen K	Sekt.-Nr.	Geschlecht	Alter Jahre	Lungen E	Lungen P	Lungen K
26/31	♀	32	+	+	—	188/31	♀	14	+	+	++
29/31	♂	28	+	(+)	—	196/31	♀	31	+	++	+
44/31	♂	45	+	++	++	205/31	♂	76	+	++	—
45/31	♀	64	+	++	+	206/31	♀	20	++	—	—
61/31	♂	48	+	+	—	213/31	♀	24	++	—	—
75/31	♂	31	+	++	++	222/31	♀	25	+	+	—
97/31	♂	34	+	—	—	227/31	♂	54	+	++	+
119/31	♂	53	+	—	—	248/31	♀	31	+	+	+
125/31	♂	25	++	—	—	251/31	♂	25	+	+	—
140/31	♀	25	+	+	—	267/31	♂	60	+	++	—
156/31	♀	42	+	+	—	269/31	♂	22	+	++	—

Ich komme daher zu dem Schluß, daß an meinem kleinen Material ein anatomischer Nachweis einer Beeinflussung der Lungentuberkulose durch das Vigantol nicht zu erbringen ist. Wie im Tierversuch, so ist aber auch hier die Frage aufzuwerfen, ob bei der Behandlung noch keine Vigantolschädigungen gesetzt werden.

Die Beurteilung von Vigantolfrühschäden der menschlichen Aorta ist, worauf *Schmidtmann* wiederholt hinwies, sehr viel schwieriger als die bei den Versuchstieren. Ist doch der Mensch so viel Schädlichkeiten ausgesetzt, daß die Entscheidung, auf welchen Schaden eine Gefäßveränderung zu beziehen ist, sehr schwer zu fällen ist. Es kommt außerdem hinzu, daß bei den geringfügigen verabfolgten Mengen eine schwere Veränderung noch nicht zu erwarten ist.

Als erste Vigantolwirkung auf das Gefäßsystem der Versuchstiere werden von *Schmidtmann*, sowie von *Hückel* und *Wenzel* übereinstimmend herdförmige Veränderungen des Mediabaues mit Querstellung der

Tabelle 3. *Aortenbefunde.*

Sektions-Nr.	Geschlecht	Alter Jahre	Vigantol	Aorta
12/31	♀	34	+	Herdförmige Mediaquellung, Querstellung von Kernen, Faserzerreißung, Kalkablagerung von Intima und Media.
19/31	♂	17	+	Herdförmige Quellung der Grundsubstanz.
26/31	♀	45	—	Auflockerung der innersten Mediaschichten, Faserzerreißung.
29/31	♂	28	—	Keine Veränderungen.
37/31	♂	51	+	Atherosklerose mit dicker Kalkplatte in der Media.
44/31	♂	45	—	Ohne Befund.
45/31	♀	64	—	Mäßige Atherosklerose.
49/31	♀	33	+	Herdförmige Quellung der Grundsubstanz, Faserzerreißung, Kalkablagerung in der inneren Media.
61/31	♂	48	—	Dem Alter entsprechende Mediaveränderung.
75/31	♂	31	—	Ohne Befund.
91/31	♂	62	+	Ausgedehnte Kalkspangenbildung der Media, schwere Atheromatose.
97/31	♂	34	—	Unruhiger Bau der inneren Mediaschichten, Faserzerreißung.
113/31	♂	30	+	Herdförmige Quellung der Grundsubstanz mit feinkörniger Kalkablagerung. An einer Stelle eine plattenförmige Kalkablagerung, Faserzerreißung.
119/31	♂	53	—	Dem Alter entsprechende Intimaveränderung.
125/31	♂	25	—	Geringe Intimaverdickung, sonst ohne Befund.
140/31	♀	25	—	Ohne Befund.
156/31	♀	42	—	Herdförmige Auflockerung der Grundsubstanz.
169/31	♀	26	+	Lipoid- und Kalkablagerung in der ganzen Media, Media an umschriebener Stelle wenig gelockert.
188/31	♀	14	—	Polsterartige, subintimale Verfettung, geringgradige Lipoiddurchtränkung der Grundsubstanz.
196/31	♀	31	—	Auflockerung der Intima und inneren Media mit Lipoidablagerung.
203/31	♂	22	+	Grundsubstanz gequollen, darin Lipoid- und Kalkablagerung.
205/31	♂	76	—	Schwere Atheromatose.
206/31	♀	20	—	Ohne Befund.
213/31	♀	24	—	Geringgradige Verdickung der Intima mit feiner Lipoidablagerung, Media ohne Befund.
222/31	♀	25	—	In der Intima an umschriebener Stelle feinste Lipoid- und Kalkablagerung.
227/31	♂	54	—	Für das Alter verhältnismäßig geringfügige arteriosklerotische Veränderungen.
237/31	♂	30	+	Herdförmige Quellung der Grundsubstanz der Media, Kalkablagerung in Spangenform.
248/31	♀	31	—	Feinste Lipoidablagerung in Intima und Media.
251/31	♂	25	—	Um die Vasa vasorum herdförmige Auflockerung, Lipoiddurchtränkung der Intima.
267/31	♂	60	—	Dem Alter entsprechende Atheromatose.
269/31	♂	22	—	Ohne Befund.
2/32	♀	25	+	Herdförmige Faserzerstörung mit Histiocytenwucherung.

Kerne, hyalinen Quellungen, Zerreißung elastischer Fasern beschrieben. Diesen Veränderungen folgt die Kalkablagerung. Den frühen Vigantolschäden ähneln zum Teil die von *Orsos* auf dem Pathologenkongreß gezeigten „Spontanveränderungen" menschlicher Aorten; ebenso hat ja auch *Rössle* 1929 die Ähnlichkeit der Vigantolfrühschäden und der menschlichen Befunde bei Aortenzerreißung betont.

Unter Berücksichtigung der geschilderten Deutungsschwierigkeiten erscheint es immerhin auffällig, daß bei der histologischen Untersuchung

Abb. 2. Sektion 19/31, männlich, 17 Jahre. Aorta bei vigantolbehandelter Tuberkulose. Tod 9 Monate nach Abschluß der Vigantolbehandlung. Herdförmige Grundsubstanzverquellung der Media mit Zerreißen elastischer Fasern. Vigantolwirkung?

die vigantolbehandelten Fälle mit einer großen Regelmäßigkeit Veränderungen der Media aufweisen, während diese bei den nicht behandelten Fällen fehlen.

Als Strukturveränderungen finden sich nur herdförmige Verquellungen mit Querstellung der Kerne und stellenweise Zerreißung elastischer Fasern bei 2 Fällen, bei allen übrigen ist es außerdem zur mehr oder minder hochgradigen Kalkablagerung gekommen (Abb. 2 und 3). Vergleichen wir hiermit die Befunde bei den nicht behandelten Fällen, so finden sich hier auch vereinzelt Arterienveränderungen, aber nicht die oben beschriebenen, sondern Lipoidablagerungen in der Intima, eine gleichmäßige Lipoid- und in einem Fall auch Kalkdurchtränkung der Media.

Auch bei vorsichtigster Bewertung der Befunde muß der Unterschied der Vigantolbehandelten und Nichtbehandelten auffallen. Man wird daher die Möglichkeit zugeben müssen, daß es sich hier doch vielleicht um Vigantolveränderungen der Aorta handelt. Damit würden wir beim Menschen zum gleichen Ergebnis wie im Tierversuch kommen, daß das Vigantol eine örtliche Verkalkung der Lungentuberkulose nicht herbeiführt, eine Wirkung auf die Gefäße auch der therapeutischen Gaben aber nicht auszuschließen ist.

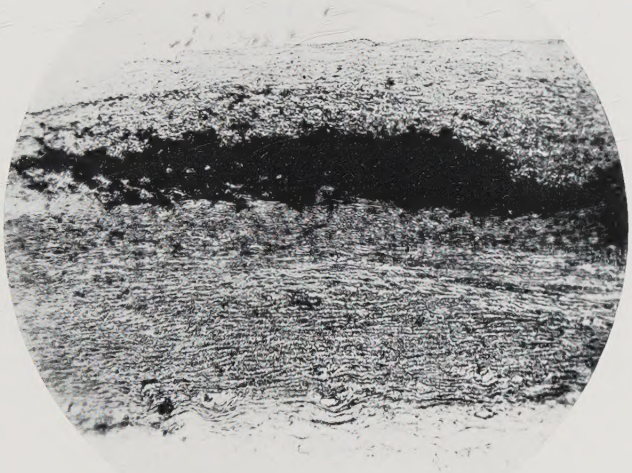


Abb. 3. Sektion 12/31, weiblich, 34 Jahre. Aorta einer mit Vigantol behandelten Tuberkulose. Tod 7 Monate nach Abschluß der Vigantolbehandlung. Ausgedehnte Kalkplattenbildung in der Media. Vigantolwirkung?

Es sei zum Schluß betont, daß diese rein anatomische Betrachtung klinische Wirkungsmöglichkeiten des Vigantols unberücksichtigt läßt, so z. B. die blutgerinnungsbeschleunigende Wirkung und andere.

Das Ergebnis meiner Untersuchungen fasse ich dahin zusammen:

1. Durch peroral verabfolgtes Vigantol läßt sich beim Versuchstier nicht eine Verkalkung an beliebigem Ort erzeugen, sondern nur die als Kalkmetastase bekannte Form.

2. Infolgedessen kommt es durch Vigantol weder zur Verkalkung im Versuch erzeugter unspezifischer noch tuberkulöser Nekrosen. Auch ein Einfluß auf die Wucherungsneigung läßt sich bei diesen Vorgängen nicht feststellen.

3. Die Vigantolallgemeinschädigungen werden durch das Bestehen der örtlichen Erkrankungen nicht herabgesetzt, vielleicht sogar durch die tuberkulöse Allgemeininfektion verstärkt, wodurch ein rascheres Sterben vigantolbehandelter, tuberkulös-infizierter Tiere bedingt wird.

4. Der Versuch, die Vigantoleinspritzung zur Erzeugung örtlicher Verkalkung zu benutzen, scheitert infolge der schweren, allgemeinen Vigantolschäden, die sich im Anschluß an die Einspritzung entwickeln.

5. Die histologische Untersuchung von menschlichem Sektionsmaterial läßt einen Unterschied im Lungenbefund von vigantolbehandelten und nicht behandelten Fällen nicht erkennen.

Der Befund an der Aorta dieser Fälle läßt die Möglichkeit einer Gefäßwirkung der zur Behandlung verabreichten Mengen nicht ausschließen.

Schrifttum.

Bamberger u. *Spranger:* Dtsch. med. Wschr. **1928**, 1116. — *Becker:* Dtsch. med. Wschr. **1930**, 1007. — *Büchner:* Verh. dtsch. path. Ges. **1931**, 272. — *Homann:* Erg. Med. **1930**, 365 (s. Literatur). — *Lasch:* Klin. Wschr. **1928**, 2148. — *Menschel:* Münch. med. Wschr. **1930**, 239. — *Moro:* Med. Klin. **1928**, 1017. — *Scheurlen-Orlowitsch-Wolk:* Münch. med. Wschr. **1930**, 976. — *Schiff:* Virchows Arch. **278**, 62 (s. Literatur). — *Schmidtmann:* Verh. dtsch. path. Ges. **1928**, 105; **1929**, 75; **1931**, 320; Münch. med. Wschr. **1929**, 1486. — *Simmonet* u. *Tanret:* Bull. Soc. Chim. biol. Paris **13**, 283 (1931). — *Walker, Tipton* u. *Spies:* Amer. Rev. Tbc. **24**, 65 (1931).

Lebenslauf.

Am 2. März 1907 wurde ich, Käthe Jägermann in Berlin-Wilmersdorf geboren. Ich besuchte die Volksschule in Berlin-Niederschönhausen und Köln-Rodenkirchen, das Lyceum der evangelischen Gemeinde in Köln und von 1920 an die Studienanstalt der gymnasialen Richtung in Köln. Dort legte ich 1926 die Reifeprüfung ab. Ich besuchte die Universitäten Köln und Frankfurt a. M. Im März 1928 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Köln, im Juni 1931 das Staatsexamen ebenfalls in Köln.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren: Prof. Aschaffenburg, Prof. Brandt, Prof. Bresslau, Prof. Darapsky, Prof. Engelking, Prof. Güttich, Prof. Hering, Prof. Kisch, Prof. Külbs, Prof. Moritz, Prof. Reiner Müller, Prof. Rinkel, Prof. Schüller, Prof. Siegert, Prof. Siegmund, Prof. Tilmann, Prof. Veit, Prof. Volhard, Prof. Zinsser.

Ihnen allen fühle ich mich zu aufrichtigem Dank verpflichtet.